Lane Medical Library

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Würzburg.

Untersuchungen über die Aufnahme von Paranitrochlorbenzol von Lunge und Haut aus.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen veterinärmedizinischen Fakultät

der

Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität München

zur

Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Joseph Leicht

approb. Tierarzt aus Nedensdorf (Oberfr.)

Würzburg

C. J. Becker Universitäts-Druckerei

1927.

Gedruckt mit Genehmigung der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität München.

Referenten:
Die Herren Prof. Drs. Süpfle und Jodlbauer.

Meinem lieben Onkel
geistl. Rat Schmitt in Amberg
in Dankbarkeit gewidmet.

Untersuchungen über die Aufnahme von Giften durch die Haut sind im Hygienischen Institut der Universität Würzburg schon seit Dezennien von K. B. Lehmann und seinen Schülern vorgenommen worden. Fast ebensolange werden schon Versuche über die Giftigkeit aromatischer Nitrokörper auf dem Wege der Atmung in genanntem Institut angestellt und zwar sind es speziell Nitrophenole und Nitrobenzole, deren Giftwirkung zum Gegenstand eingehender Studien gemacht wurde.

Die mit nitrierten Benzolen und Toluolen durch Einatmen gemachten Versuche ergaben, daß Konzentrationen von 0,37—0,46 mg/l bei Nitrobenzol keine, von 0,46—0,66 mg/l bei Nitrobenzol erst nach 7—9 Stunden geringgradige Erscheinungen hervorriefen. Bei Nitrotoluol, Dinitrobenzol und Dinitrotoluol wurden noch geringere Konzentrationen (0,1—0,25 mg/l) in Anwendung gebracht und krankhafte Symptome nicht wahrgenommen. Mit nitrierten Benzolen und Toluolen per os gemachte Versuche, die ausschließlich mit Kaninchen angestellt wurden, haben zum Teil tödlichen Ausgang genommen und zwar nach 26—46 Stunden bei Verfütterung von 0,12—0,72 g pro kg Tier. Nitrobenzole und -toluole sind also für Katzen entschieden giftige Körper. Alkoholbeigabe gleichzeitig oder einige Stunden nach Verabreichung des Giftes verstärkt seine schädigende Wirkung hochgradig, was aber nicht wunderlich erscheinen darf in Anbetracht der leichten Löslichkeit erwähnter Körper in Alkohol, der in den Magen gegeben die giftige Substanz löst und damit sehr leichte Resorptionsmöglichkeit in die Gewebe bewirkt [1]). Die Hautwirkung des Anilins z. B. wurde gezeigt, indem Katzen in mit Anilin befeuchtete Tücher eingewickelt wurden, was einen raschen Tod der Tiere zur Folge hatte [2]). Ebenso konnte die Aufnahme von Nitrobenzol, Nitrotoluol, auch von dem festen Dinitrobenzol und Dinitrotoluol von der Haut aus nachgewiesen werden [3]). Bei solchen Hautversuchen war die Methode der Applikation so, daß flüssige Gifte einge-

---

[1]) Dambleff, Inaug.-Dissert. Würzburg 1908. (Übersichtstab. pag. 4/5).

[2]) Craemer, Inaug.-Dissert. Würzburg 1903.

[3]) Zieger Jos., Dissertation Würzburg 1903.

rieben, feste dagegen in feingepulvertem Zustand ins Fell der Tiere eingestäubt wurden. Die einzelnen nitrierten Benzole und Toluole haben in der Wirkung von der Haut aus sehr verschiedene Resultate ergeben. Mitunter war sehr starke, rasche Wirkung zu verzeichnen, wie z. B. bei Dinitrobenzol, wo mitunter 0,5 g genügte, um nach 3½—5 Stunden den Tod oder wenigstens sehr schwere Vergiftungserscheinungen herbeizuführen, während bei Dinitrotoluol 5 g erst in 6—8 Stunden und bei Nitrobenzol und Nitrotoluol erst 20—50 ccm in 2½—8 Stunden tödlich wirkten. Kaninchen, die neben Katzen auch zu diesen Versuchen herangenommen wurden, ertragen noch erstaunlich höhere Mengen genannter Substanzen.

Meine Untersuchungen, die vorliegender Arbeit zugrunde liegen, beschäftigen sich auf Wunsch von Herrn Geh. Rat Lehmann mit der Toxikologie des p-Nitrochlorbenzols, einer als Zwischenkörper in der Technik viel gebrauchten Substanz, deren Giftwirkung hier von der Lunge und Haut aus studiert werden soll unter spezieller eingehender Berücksichtigung der dabei auftretenden makroskopisch-pathologischen und histologischen Organveränderungen.

Chemische Eigenschaften des p-Nitrochlorbenzols.

p-Nitrochlorbenzol ist bei gewöhnlicher Temperatur ein kristallinischer fester Körper, der leicht mit Wasserdämpfen übergeht. Es entsteht neben wenig o-Nitrochlorbenzol beim Lösen von Chlorbenzol in rauchender Salpetersäure. Darstellung: Man löst Chlorbenzol in kalter, rauchender Salpetersäure, fällt mit Wasser und kristallisiert aus Alkohol um. Monoklin prismatisch. Schmelzpunkt: 83°. Erstarrungspunkt: 82,13—82,17°. Schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht in kochendem Alkohol, in Äther und Schwefelkohlenstoff. Geht beim Erhitzen mit Sodalösung und Natron auf 130° sehr langsam in p-Nitrophenol über. Wird von einer Lösung von Kalilauge in abs. Alkohol bei 100—130° zu Dichlorazoxybenzol und bei 150—200° zu Dichlorazobenzol reduziert. Wendet man wässerigen Alkohol an, so entsteht wesentlich p-Nitrophenoläthyläther neben p-Nitrophenol und Dichlorazoxybenzol. Wie alkohol. Kalilauge, so wirkt, aber stärker reduzierend auch eine Lösung von Kalilauge in Allylalkohol auf p-Nitrochlorbenzol ein, während mit einer Lösung von Kalilauge in abs. Holzgeist neben

Dichlorazoxybenzol viel p. Nitrophenolmethyläther entsteht. Bei Einwirkung von Natrium auf p-Nitrochlorbenzol in ätherischer Lösung entsteht eine schwarze Substanz, die mit Salzsäure Dichlorazoxybenzol gibt. Stark mit Wasser verdünnte äthylalkohol. Kalilauge liefert beim Kochen mit p-Nitrochlorbenzol am Rückflußkühler als Hauptprodukt p-Nitrophenetol neben p-Nitrophenol und Dichlorazoxybenzol.

In der Technik dient das p-Nitrochlorbenzol besonders zur Herstellung von p-Nitranilin [1]).

In Alkohol sehr leicht löslich, ist das Löslichkeitsvermögen des p-Nitrochlorbenzol in Wasser äußerst gering. Wird die Substanz in ätherischer Lösung in Wasser gebracht, beträgt die Löslichkeit derselben 90—100 mg in 1 l Wasser [2]). Mit kochendem Wasser geschüttelt, bleiben 150—160 mg in 1 l Wasser in Lösung [3]). Desgleichen sind Verflüchtigungsversuche angestellt worden, die ergaben, daß 1 g p-Nitrochlorbenzol, an der Luft stehend, nach 16 Stunden 13,2 mg, nach 67 Stunden 26 mg an Gewicht einbüßte, während 1 g (resp. 1,0045 g) Substanz, im H_2SO_4-Exsiccator getrocknet, in 8 (17) Stunden 5 (5,5) mg, in 48 (65) Stunden 19 (21) mg an Gewicht verloren [4])

Ein über p-Nitrochlorbenzol hinweggehender Luftstrom reißt, wie ich selbst gelegentlich der Durchführung meiner Versuche errechnen konnte, pro cbm Luft

bei Zimmertemperatur (18—20°)	ca. 180 mg
bei 50°	ca. 550 mg
bei 75—80°	ca. 4400 mg

in Dampfform mit sich fort.

Bisherige Versuchsergebnisse mit p-Nitrochlorbenzol.

A. Wirkung bei subkutaner Einspritzung,

da Substanz wenig löslich in Wasser, in Öl gelöst.

1. Subkutane Applikation der Substanz in Pulverform Je 100 mg p-Nitrochlorbenzol werden einer 2,7 kg schweren Katze in

[1]) Beilstein IV. Aufl. 5. Band Seite 243.

[2]) Kuhls, Inaug.-Dissert. Würzburg 1905 Seite 11.

[3]) ebenda Seite 12. [4]) Kuhls, Inaug.-Dissert. Würzburg 1905 Seite 10.

zwei links und rechts von der Wirbelsäule liegende 3—4 cm lange Hautwunden gebracht bei möglichst weiter Abhebung der Haut und nachfolgendem Nähen und Verkleben der Wundränder.

Wirkung: Am 6. Tag beginnende Erkrankung, Tod nach 8 Tagen [1]).

2. Subkutane Applikation der Substanz in Olivenöl gelöst. Eine 2,85 kg wiegende Katze erhält nach der nämlichen Applikationsmethode wiederum 200 mg p-Nitrochlorbenzol.

Wirkung: exitus letalis nach 2½ Tagen [2]).

Hier also eine stärkere Wirkung des Giftes, in Öl gelöst, als in gepulvertem Zustand.

B. Wirkung bei Applikation per os.

1. ohne Alkoholbeigabe,
2. mit Alkoholbeifütterung.

Während die Nitrochlorbenzole in Mengen von 0,1—0,5 g pro kg Tier ohne Alkoholbeigabe bei Kaninchen keine nennenswerten Symptome hervorrufen [3]), treten bei Katzen schon bei angewandten Gaben von 0,2 g pro kg Tier schwere Vergiftungserscheinungen auf. Einzelne Symptome kehren bei allen Nitrochlorbenzolversuchen mit und ohne Alkoholbeigabe mit konstanter Regelmäßigkeit und in mit der Dosis steigender Stärke wieder (sehr heftiger Speichelfluß, tiefe und beschleunigte Respiration; große weite starre Pupille). Bei 0,5 g pro kg Tier gehen alle Katzen ein

1. ohne Alkohol nach 12 Stunden,
2. mit Alkohol nach 4½ Stunden [4]).

C. Wirkung von der Lunge aus.

Über die Einwirkung der Substanz auf den Atmungsapparat sind bereits 1904 im Hygienischen Institut der Universität Würzburg Versuche angestellt worden. Einige Jahre später ausgeführte Ver-

---

[1]) Kuhls, Dissertation Würzburg 1905 Seite 19.
[2]) Kuhls, Dissertation Würzburg 1905 Seite 19.
[3]) Chilian Otto, Dissert. Würzburg 1902.
[4]) Kochheim Leo, Dissert. Würzburg 1903.

suche mit dem gleichen Resultat zeigten, daß eine Konzentration von 0,2 mg/l Schläfrigkeit und geringgradiges Übelbefinden herbeiführte, aber nicht tödlich wirkte [1]). Noch etwas geringer waren die Erscheinungen bei Anwendung einer Giftluft von 0,08—0,11 mg/l Gehalt. Die Versuchstiere (Katzen) waren täglich durchschnittlich 8—9 Stunden lang der Einwirkung des Giftstroms ausgesetzt; pro Stunde wurden ungefähr 1000 l Luft in den Tierraum geleitet. Erscheinungen: Livide Zunge, geringe Schläfrigkeit; geringgradige Benommenheit. Appetit auf gereichtes Futter stets und reichlich vorhanden [2]).

D. Wirkung von der Haut aus.

Diesbezügliche Versuche ergaben, daß schon Mengen von 1 g genügen, um ein mittelschweres Tier (Katze) in 8 Stunden zu töten. Bezüglich der Versuchsmethode sei erwähnt, daß das Gift entweder in feingepulvertem Zustand ins Fell eingestreut oder auf ein rasiertes Hautstück aufgebracht wurde. Das Tier wurde hierauf in Watte und Tücher gewickelt und in ein kleines Holzkistchen verbracht. In öliger Lösung auf die Haut gebracht scheint die Substanz eher schwächer denn stärker zu wirken bei der gleichen Weiterbehandlung des Tieres [3]).

Auf Rat von Herrn Geh. Rat Lehmann wurde bei späteren diesbezüglichen Versuchen die feste Giftsubstanz mittels Pflaster auf die rasierte Haut aufgetragen. Dabei gelangten ca. 2 g zur Anwendung. Ausgang nach 12—15 Stunden immer tödlich. Dabei wurde eine Giftmenge von 0,127 g errechnet, die nötig war, um 1 kg Tier zu töten, also bei mittelschwerer Katze mit 2,5 kg im ganzen 0,3175 g [4]).

Ich lasse eine tabellarische Aufstellung der bisherigen Versuche und Versuchsergebnisse mit p-Nitrochlorbenzol folgen.

---

[1]) Sturm, Inaug.-Dissert. Würzburg 1908, Seite 7 u. 9.

[2]) Dressler, Inaug.-Dissert. Würzburg 1910.

[3]) Kuhls, Inaug.-Dissert. Würzburg 1905.

[4]) Müller, Inaug.-Dissert. Würzburg 1906.

Bisherige Versuchsergebnisse mit p.-Nitrochlorbenzol.

Lfd. Nr.	Applikationsart	Literatur Autor	Versuchstier	Giftmenge	Versuchsmethode	Ergebnisse	Bemerkungen
1	A. subkutan	Dr. Kuhls Diss. 05 Seite 18	Katze 2,7 kg	0,200 g in Pulverform	je 0,1 g in 2 3—4 cm lange Hautwunden	† nach 8 Tagen	
2		Dr. Kuhls Diss. 05 Seite 19	Katze 2,85 kg	0,200 g gelöst in Olivenöl	desgl.	† nach 2½ Tagen	
3	B. per os.	Dr. Kochheim Diss. 03	Katze	0,5 g pro kg	in den Magen gegeben	† nach 12 Stunden	
4		Dr. Kochheim Diss. 03	Katze	0,5 g pro kg 3,5 ccm pro kg Alk.	desgl.	† nach 4½ Stunden	
5		Dr. Sturm Diss. 08	Katze	0,2 mg/l	Tier wird dem Giftstrom ausgesetzt	Schläfrigkeit, geringgrad. Übelbefinden	
6	C. per inhaiationem	Dressler Diss. 1910	Katze	0,08—0,11 mg/l	desgl.	Etwas livide Zunge, geringgrad. Schläfrigkeit und Benommenheit	
7		Dr. Sturm Diss. 08 Seite 7	2 Katzen	0,16 mg/l 3,5 ccm kg Alkoh.	Alkoholbeigabe	† nach 15 Stunden	Methämoglobin im Blut
8		Dr. Kuhls Diss. 05 Seite 15	Katze 1,52 »g	1,0045 g in Pulverform	ins Fell gestreut. Tier hierauf mit Tüchern eingewickelt und in ein Holzkästchen gesetzt	† nach 9 Stunden	
9		Dr. Kuhls Diss. 05 Seite 17	Katze 2,4 kg	2 g	auf die rasierte Haut aufgetragen	† nach ca. 12 Stunden	
10	D. kutan	Dr. Kuhls Diss. 05 Seite 18	Katze 2,63 kg	1,0025 g in Öl gelöst	dem Tier aufgestrichen (rasierte Haut)	nach 8 Stunden noch **keine** Erscheinungen	
11		Dr. Müller Diss. 06 Seite 17	Katze 1,32 kg	2,063 g	auf die rasierte Haut mittels Pflaster	† nach 12 Stunden	braune Blutfarbe
12		Dr. Müller Diss. 06 Seite 18	Katze 3,08 kg	1,994 g	desgl.	† nach 14 Stunden	braune Blutfarbe

Eigene Versuche. Methodik.

Nach dieser kurzen Zusammenstellung der bisherigen Versuchsergebnisse bei p-Nitrochlorbenzolanwendung bei Katzen soll nun die Giftwirkung der genannten Substanz in Dampfform auf Lunge und Haut näher untersucht werden.

Zunächst schicke ich die Methode der Versuchsanstellung und der Errechnung der Luftkonzentration, mit der die Vergiftung des Tieres erfolgt, zur besseren Orientierung voraus.

Das Versuchstier, in diesem Fall eine Katze, ist in einem Glaskasten, einem Glaszylinder von ca. 50 l Volumen, untergebracht. Durch ein luftdrückendes Wasserstrahlgebläse kann ständig ein Strom frischer Luft durch den Tierraum geschickt werden. Der Luftstrom geht erst durch eine Gasuhr, die ein Ablesen der durchlaufenden Luftmenge ermöglicht, dann zwecks Trocknen der Luft durch ein Standgefäß mit konzentrierter Schwefelsäure, weiterhin durch ein Asbestfilter zwecks Zurückhalten von Schwefelsäuretröpfchen. Bevor nun die zuströmende Luft in den Tierraum gelangt, geht sie durch eine U-Röhre, die in einem Sandbad untergebracht ist und eine genau abgewogene Menge der zu untersuchenden Substanz enthält. Die Luft, die also über die durch Erwärmen des Sandbades beliebig zu temperierende giftige Substanz hinwegstreichen muß, hat nun Gelegenheit, sich mit derselben in Dampfform zu sättigen. Die Konzentration des eintretenden Giftluftstroms in mg/l läßt sich errechnen aus der durch die Gasuhr passierten Luftmenge und dem Gewichtsverlust der Substanz in der U-Röhre durch einfache Division.

Durch eine Öffnung an der entgegengesetzten Seite des Kastens wird mittels Glasröhre und Gummischlauchverbindung durch ein luftsaugendes Wasserstrahlgebläse die Kastenluft wieder abgesaugt. Dabei wird die aus dem Tierraum austretende Luft durch 3 Waschflaschen, gefüllt mit Alkohol, geleitet, welch letzterer die giftige Substanz in Lösung zurückhält,

Mit Hilfe der in den Alkoholwaschflaschen festgestellten p-Nitrochlorbenzolmenge kann in der gleichen Weise wie oben auch die Konzentration des austretenden Luftstroms berechnet werden. Ein Manometer, das direkt mit dem Tierraum in Verbindung steht, zeigt den Innendruck im Kasten an und ermöglicht eine

bequeme Regelung desselben. Für die Feststellung des p-Nitrochlorbenzolgehalts in der alkoholischen Lösung der 3 Waschflaschen leistete die Methode von Vernon Harcourt (Umwandlung in Chlornatrium durch Kochen mit Natriumalkoholat) gute Dienste.

Sie besteht darin, daß der chlorhaltige Körper mit überschüssigem Natrium metallicum und Alkohol am Rückflußkühler gekocht wird. Dieselbe Methode hat auch vor Jahren Herr Geh. Rat Lehmann im Verein mit Hagesawa bei Studien über die Absorption chlorierter Kohlenwasserstoffe aus der Luft durch Tier und Mensch angewandt und dabei sehr gute Resultate zu erzielen vermocht. Auch sein Schüler Dr. Eppinghausen hat diese Art der Feststellung in seiner Dissertationsschrift (1924, Würzburg, „Versuche über die Erträglichkeit der Dämpfe des Tetrachlorkohlenstoffs und der Salzsäure") benützt und mit Hilfe derselben allerdings nach anfänglichen Mißerfolgen 90—95% des verwendeten Tetrachlorkohlenstoffs wieder nachweisen können.

Das erwähnte anfängliche Mißlingen dieser Natrium-Alkoholmethode bei Dr. Eppinghausen in einer ganzen Reihe von Versuchen beruhte, wie sich endlich herausstellte, darauf, daß zu wenig metall. Natrium zur Verwendung kam. Mit einer 5fach größeren Menge Natr. metall. war es möglich, die Verlustziffer von 66% auf 5—10% herabzumindern. Die nämliche Erfahrung mußte ich bei meinen Versuchen auch machen, wo ich einmal mit einer verhältnismäßig sehr hohen Menge p-Nitrochlorbenzol (ca. 4 g) Probeversuche machte und hier die sonst 3—4 g Natrium, die für die gewöhnlichen Feststellungen ausreichten, nicht genügten und kaum die Hälfte der erwünschten Menge finden ließen. Bei einem ausgeführten Kontrollversuch war es aber für das Ergebnis gleichgültig, ob 6 oder 8 g Natrium Verwendung fanden. Es scheint also, daß zur Untersuchung einer Lösung mit ca. 0,2 g p-Nitrochlorbenzolgehalt 6 g Natrium ausreichen.

Die zur Bestimmung kommenden Proben müssen dabei das p-Nitrochlorbenzol vollkommen gelöst enthalten, ein evtl. Niederschlag von p-Nitrochlorbenzol wäre mit entsprechendem Auffüllen mit Alkohol zur Lösung zu bringen.

Ausgeführter Titrationskontrollversuch.

0,7826 g Substanz wird in Alkohol 96% gelöst und Lösung halbiert in Probe I und II. Jede Probe wird auf 100 ccm Lösung

mit Alkohol 96% aufgefüllt: Probe I mit 8 g metall. Natrium, Probe II mit 6 g Natrium versetzt. Da eine vollkommene Lösung der 8 g Natrium in der 100 ccm-Lösung der Probe I nicht möglich war, wurden der Probe noch 50 ccm Alkohol 96% zugegeben. Beide Proben werden auf dem Rückflußkühler gekocht.

Probe I 6 Stunden, Probe II 3 Stunden lang.

Menge der Lösung II nach 3stündigem Kochen: 96 ccm also $^1/_2$ Probe II = 48 ccm. Diese Hälfte der Probe II wird mit Schwefelsäure naturalisiert, aufgefüllt mit 500 ccm aqu. dest. und titriert nach der Mohr'schen Methode.

Bei dieser gibt 1 ccm einer 4,791‰ Silbernitratlösung 1 mg Chlor an.

Die auf den Chlorgehalt zu untersuchende Lösung wird nun nach genauer Neutralisation mit destilliertem Wasser auf ein beliebiges Quantum aufgefüllt und davon ein beliebiger Teil ($^1/_5$ oder $^1/_{10}$ der Menge) titriert, d. h. mit 2—3 Tropfen Kaliumchromat versetzt, dann mit soviel ccm Silbernitratlösung, bis bei ständigem Schütteln der Lösung Rotfärbung auftritt, als Zeichen dafür, daß kein Chlor mehr da ist, das durch Silberchromat zu Chlorsilber gebunden werden könnte; die verbrauchten ccm Silbernitratlösung geben die mg vorhandenen Chlors an.

Die Umrechnung des Chlors in p-Nitrochlorbenzol erfolgt unter Zugrundelegung der Molekulargewichte.

Molekulargewicht des p-Nitrochlorbenzol: 157,46
Atomgewicht des Chlor: 35,46

Das 4,44 fache Atomgewicht des Chlor gibt das Molekulargewicht des p-Nitrochlorbenzol, es muß also die gefundene Chlormenge mit 4,44 vermehrt werden, um den p-Nitrochlorbenzolgehalt zu erhalten.

50 ccm Lösung ($= ^1/_{10}$ der halben, $= ^1/_{20}$ der ganzen Probe II) benötigen 3,6 ccm Silbernitratlösung, zeigen also an 3,6 mg Chlor. Die gesamte Probe II, also $20 \times 3{,}6$ mg = 72 mg Chlor. Das würde entsprechen einem p-Nitrochlorgehalt von $(72 \times 4{,}44)$ mg = 319,68 mg p-Nitrochlorbenzol.

Menge der Lösung I nach 6stündigem Kochen: 142 ccm. Es wird ebenfalls eine halbe Probe I untersucht = 71 ccm. Nach Neutralisation, Auffüllen auf 500 ccm werden 50 ccm entnommen, mit chroms. Kalium (2—3 Tropfen) versetzt und titriert:

50 ccm Lösung benötigen 3,8 ccm Silbernitrat-Lösung, zeigen hiemit 3,8 mg Chlor an, somit $3{,}8 \times 4{,}44$ mg p-Nitrochlorbenzol.

Die Gesamtlösung I enthält also:

$$20 \times 3{,}8 \times 4{,}44 \text{ mg} = 0{,}337 \text{ g}$$

Die Gesamtlösung II enthält (siehe oben!)

$$20 \times 3{,}6 \times 4{,}44 \text{ mg} = 0{,}320 \text{ g}$$

$$0{,}657 \text{ g p-Nitrochlorbenzol.}$$

Es sind also $0{,}657\,\text{g} = 84\%$ der tatsächlichen Menge wieder gefunden worden.

Bei einem weiteren Titrationsversuch, der nicht weiter ausführlich aufgeführt werden soll, bei dem das Natr. metall., um jeglichen Verlust zu vermeiden, erst auf dem Rückflußkühler der zu untersuchenden Probe zugegeben wurde, waren zwischen 88 bis 89% der Substanz wiederzufinden.

Weitere ähnliche Kontrollversuche zeigten, daß diese Methode der Chlorbestimmung (metall. Natrium und Rückflußkühler) sehr brauchbare Resultate ergibt. Es werden durchweg 85—90% wieder durch Titration gefunden, wo die restigen 15—10% geblieben, läßt sich mit Sicherheit nicht feststellen.

In einer zum Titrieren fertigen rotgelben bis rotbraunen Natriumalkohol-p-Nitrochlorbenzol-Kochprobe stellt Herr Geh. Rat Lehmann folgendes fest:

Die Flüssigkeit gibt mit verdünnter Schwefelsäure einen deutlichen schwebenden Niederschlag von gelblicher Farbe: Beim Schütteln mit Äther löst er sich leicht, während das Wasser farblos bleibt.

Ein Teil, davon abgehoben, gibt nach dem Verjagen des Äthers einen minimalen, fast farblosen Rückstand, der sich mit verdünnter Natronlauge beim Kochen zu einer zitronengelben Flüssigkeit löst. Als der übrige Äther in dieses alkalische Wasser hineingegossen wird, färbt sich die verdünnte Natronlauge stark gelb und der Äther wird farblos.

Zu den bei der Titration gefundenen Werten für p-Nitrochlorbenzol wurden ein für allemal zum Ausgleich dieses Verlustes 10% hinzugezählt.

Die Konzentration des in den Tierraum eintretenden Luftstroms, der aus dem Gewichtsverlust in der U-Röhre errechnet wurde, ist stets größer als die Konzentration des austretenden Luftstroms, der durch Titration der Waschflaschenflüssigkeit bestimmt wurde. Der Grund liegt darin, daß sich beträchtliche Teile der in Dampfform eintretenden Substanz an den Glaswänden und am Pelz der Versuchstiere infolge von Sublimation in fester Form niedergeschlagen, ein kleiner Teil wird auch, wie in späteren Versuchen nachgewiesen werden wird, von dem Tier auf dem Atmungswege aufgenommen und zurückgehalten.

Der Giftgehalt der Luft, die die Tiere einatmen, dürfte demnach etwa demjenigen der aus dem Respirationsraum austretenden Luft entsprechen. Immerhin ergeben sich bei einem so wenig flüchtigen Stoff, wie p-Nitrochlorbenzol einer ist, erhebliche quantitative Schwierigkeiten. Wenn in den Versuchen konstante Temperatur im Respirationsraum geherrscht hätte, wäre es wohl am genauesten gewesen, aus einer noch zu ermittelnden Tabelle die maximalen Sättigungswerte von Luft mit Gift bei den betreffenden Temperaturen abzulesen und diese Giftkonzentrationen zugrunde zu legen.

A. Inhalationsversuche mit p-Nitrochlorbenzol in Dampfform.

Versuch I. (Chronischer Versuch.)

Konzentration des eintretenden Luftstroms: 0,076 mg/l.
Konzentration der austretenden Luft: 0,0304 mg/l.
Versuchsdauer: 147½ Stunden an 18 Tagen.
Temperatur der Substanz: ca. 18°.
Ventilationsstärke: 164 l/Std.
Versuchstier: Normale Katze, 2,26 kg Gewicht.

Symptome; Keine. Katze wiegt am Ende des Versuchs 2,17 kg, also nur 0,09 kg = 90 g weniger als zu Beginn des Versuchs. Im Gewicht ging die Katze auch weiterhin nicht zurück, am 1. Oktober wiegt Katze 2,25 kg. Katze hat also ohne jeglichen Schaden den Versuch überstanden. Eine allenfallsige Abnahme im Gewicht ließe sich ohnehin ja schon durch den täglichen 8stündigen Aufenthalt im Kasten durch 3 Wochen hindurch erklären.

Versuch II.

Gehalt der Luft:

1. Konzentration des eintretenden Stroms: 0,270 mg/l.
2. Konzentration des austretenden Stroms: 0,196 mg/l.

Versuchsdauer: 31 Stunden.

Temperatur der Substanz in der U-Röhre: 19—22° zuletzt, wesentlich höher.

Ventilationsstärke: 224 l/Std.

Versuchstier: Gesunde Katze, 2,4 kg.

Symptome:

Am 1. Versuchstag nach ca. 3 Stunden Schläfrigkeit.

Am 2. Versuchstag schläft die Katze meistenteils, besonders nachmittags.

3. Tag: Nach ca. 3 stündigem Aufenthalt der Katze im Kasten überaus starke Schläfrigkeit.

4. Tag: Atmungsfrequenz wird etwas schwächer. Von 25 Atemzügen pro Minute zurück auf 16—17.

5. Tag: Ohne Erscheinungen.

Versuch III.

Konzentration des eintretenden Luftstroms: 0,65 mg/l.

Konzentration des austretenden Stroms: 0,269 mg/l.

Versuchsdauer: $4^3/_4$ Stunden.

Temperatur der Substanz: 40°.

Ventilationsstärke: 175 l/Std.

Versuchstier: Katze, bisher noch zu keinem Versuch verwendet, 2,45 kg Gewicht.

Symptome: Nach 1 Stunde geht die Atmung von 26 auf 58 Atemzüge hinauf. Nach weiteren 3 Stunden senkt die Katze traurig den Kopf, zeigt Zeichen von großer Müdigkeit, wachsende Frequenz der Atmung bis auf 100—120. Auftreten von Speichelfluß. Versuch wurde um 5 Uhr, also $4^3/_4$ Stunden nach Beginn abgebrochen. Katze hat sich am nächsten Tag wieder erholt.

Versuch IV.

Konzentration der einströmenden Luft: 0,78 mg/l.

Konzentration der austretenden Luft: 0,289 mg/l.

Versuchsdauer: 4¼ Stunden.
Temperatur der Substanz in der U-Röhre: 40°.
Ventilationsstärke: 159 l/Std.
Versuchstier: Gesunde Katze von 3,15 kg Gewicht.

Symptome: Nach ca. 3 Stunden macht Katze leicht müden, schläfrigen Eindruck.

Nach 4½ Stunden wurde Versuch abgebrochen, ohne daß weitere Symptome aufgetreten wären. NB. Bei diesem Versuch wurde der Tierraum auf 30° C. erwärmt, um die im letzten Versuch massenhaft auftretenden Sublimationen nach Möglichkeit zu vermeiden.

Versuch V.

Konzentration des eintretenden Luftstroms: 0,9 mg/l.
Konzentration des austretenden Luftstroms: 0,39 mg/l.
Versuchsdauer: 7½ Stunden.
Temperatur der Substanz in der U-Röhre: 40°.
Ventilationsstärke: 161 l/Std.
Versuchstier: Gesunde Katze von 2,15 kg Gewicht.

Symptome während des Versuchs: Nach 1½ –2 Stunden Schläfrigkeit, Kopfsenken, Zeichen großer Ermüdung. Nach weiteren 2 Stunden speichelt die Katze stark, miaut, legt die livide, löffelförmig gerollte Zunge heraus. Zungenspitze dunkelblau. Anwachsen der Atemfrequenz, 80 Atemzüge. Katze sucht mit aller Macht zu entfliehen. Speichel hängt in starken Strähnen zum Maul heraus. Tier beginnt sich am ganzen Leib ziemlich heftig zu lecken. Pupillen groß. Immerfort heftige Fluchtversuche. Nach 1 Stunde steigt die Atemzahl auf 125. Katze legt sich auf die linke Seite, liegt dann ruhig und abgemüdet da. Weites Aufreißen des Maules. Kratzen, Scharren, Beißen gegen die Wandung des Tierraumes. Übergroße Benommenheit und Ängstlichkeit im Blick. Katze legt den Kopf seitlich gegen den Rücken. Nach ½ Stunde Einsetzen von klonischen Krämpfen. Lidspalte sehr weit. Stierer Blick. Katze wird sehr unruhig, wälzt sich im Kasten. Atemzahl 84. Katze legt sich nun auf die rechte Seite, wirft den Kopf zurück auf den Rücken, noch einige Minuten lang kurze Atemstöße, dann Tod.

Sektionsergebnis der Versuchskatze.

Blut. Leichte Gerinnungsfähigkeit, das in die Brusthöhle ergossene Blut gerinnt nach 2 Minuten. Mit der Pipette aufgesaugtes Blut sieht dunkel schokoladefarbig aus.

Mikroskopisches Bild des Blutes: Geldrollenformen. Serum zeigt kleine Mengen von stark lichtbrechenden Körnchen. Blut in toto scheidet beim Stehenlassen gelbliches Serum aus, also Auflösung von roten Blutkörperchen demnach hier kaum vorhanden. Das Ergebnis der Zählung der roten Blutkörperchen der Katze vor und nach dem Versuch ergibt ein geringgradiges Zurückgehen der roten Blutzellen, von 9,5 auf 8,8 Millionen

Im Harn viel Spermatozoen, kleine, runde, stark lichtbrechende Körnchen. Methämoglobin im Harn, ebenso Oxyhämoglobin.

Makroskopisch an den Organen keine auffallenden Veränderungen.

Mikroskopisch-histologischer Befund:

1. Leberpräparat. Die Leber zeigt ein Knötchen. Es ist ein aus polymorphen Leukocyten bestehendes zelliges Knötchen ohne erkennbare Nekrose des Lebergewebes; vielleicht ein Abszeßherdchen. Ziemlich zahlreiche Vakuolen, die auf ausgefallenes Fett schließen lassen. In den Leberkapillaren geringe Mengen Serum mit wenig Erythrocyten, stellenweise sind aber in den Kapillaren sehr viel Leukocyten. Das könnte mit der Vergiftung zusammenhängen; vielleicht auch nur lokal in der Leber vorhanden. Fett ist vorhanden in den Leberzellen, kleintropfig zentral gelegen, und in den Kupffer'schen Sternzellen (Degenerationszeichen).

2. Milz. Die schwarzen Pünktchen in dem Präparat sind Kunstprodukte, Formolpigment. Einzelne Zellen, die den Kupfferschen Sternzellen der Leber entsprechen, sind mit Sudan fettgefärbt.

3. Herz. Querstreifung der Muskelfasern deutlich zu erkennen, dieselben sind aber nicht gerissen. Sehr minimale Fettdegeneration. Zwischen den Muskelzellen teilweise Partien mit größeren Fettkugeln.

4. Niere. Glomeruli sehr gut erhalten, ebenso die Zellkerne der tubuli contorti. In den lumina unregelmäßige, vielfach zackige, epithelartige Klumpen (abgestoßene Epithelien), die durch die Vergiftung geschädigt wurden. Es ist im Präparat schlecht zu unterscheiden, ob die Zellen gekörnt sind; ob es sich um trübe Schwellung (Eiweißkörnelung) handelt; trübe Schwellung bildet sich nämlich viel rascher aus als Verfettung. Zwischen glomerulus und Bowman'scher Kapsel liegt etwas fettig-körniges Material, das kann eine frische toxische Schädigung sein. Der starke Fettgehalt der Niere kann nicht ohne weiteres für pathologisch angesehen werden, da Verfettung der Katzennieren eine physiologische Erscheinung ist.

Ebenso enthält die Nebenniere physiologisch zahlreich fetthaltige Zellen, die ganz gebläht sind.

5. Lunge sehr blutreich, Struktur der Alveolen gut erhalten.

6. Knochenmark enthält Megalocyten, große Zellen mit einem oder mehreren Kernen [1]).

Versuch VI.

Konzentration der einströmenden Luft: 5,5 mg/l.
Konzentration des austretenden Stroms: 1,12 mg/l.
Versuchsdauer: 8½ Stunden.
Gewicht des Tieres: 2,4 kg.
Temperatur der Substanz: 75—81°.
Ventilationsstärke: 219 l/Std.
Versuchstier: Katze von Versuch I.

Symptome des Tieres während des Versuchs: Nach 2 Stunden: Das Fell der Katze ist dicht bestäubt mit sublimierter Substanz. Der Katze wird der Aufenthalt im Kasten anscheinend sehr ungemütlich. Sie wendet sich des öfteren um, schnüffelt ängstlich an der Lufteintrittsstelle (obere Öffnung des Glaszylinders) herum.

2 stündige Unterbrechung des Versuchs.

Nach weiterem 2 stündigem Aufenthalt im Kasten setzt die Katze Kot ab, es tritt auch Erbrechen ein, anschließend daran hochgradiger Speichelfluß bei weitem Öffnen des Maules. Speichel

[1]) Herr Prof. Kirch vom pathol. Institut der Universität hatte die Freundlichkeit, die Präparate mit mir durchzusehen.

hängt in 30 cm langen Strähnen vom Maul herunter. Backenblasen und Herauslegen der Zunge, die an den beiden äußeren Enden nach aufwärts gerollt ist. Hochgradige Atemfrequenz bis 140 pro Minute. Katze liegt, nach Luft schnappend, in Seitenlage, zusammengekauert an dem einen Ende des Kastens. Pupille weit. Livide Verfärbung der Zunge; macht den Eindruck eines gelähmten Tieres.

Katze erbricht wiederholt weißliche, schleimige Massen. Katze schlägt mit der Pfote in der Luft herum, unternimmt Fluchtversuche, dabei kratzt sie mit der Pfote an der Wandung des Glaszylinders. Nach einer weiteren halben Stunde Einsetzen von 4—5 einzelnen krampfartigen Zuckungen, wobei das Tier von dem einen Ende des Kastens an das andere geschleudert wird, kurz darauf setzt ein minutenlang andauernder, ununterbrochener heftiger Krampfanfall ein. Lidspalte weit. Pupille ad maximum erweitert. Nach diesem Anfall zeigen sich keine Zuckungen mehr. Versuch wird um 5^{15} Uhr, nach $8^1/_2$ stündiger Dauer abgebrochen.

Die Katze verendete in der darauffolgenden Nacht.

Sektionsergebnis.

Aus der Harnblase wurden 40 ccm Harn gewonnen. Harnfarbe: dunkelbraunrot. Spektroskopisch Oxyhämoglobin nachweisbar. Die Farbe beweist auch, daß etwas Hämatin anwesend sein muß, dessen Nachweis vorläufig nicht gelingt.

Niere sehr dunkel. Kapsel löst sich leicht ab. Niere ist nicht vergrößert.

Gallenblase groß. Leber acini gelb, Zentrum rot. Schwefelgelbe Stellen sind an der Leber nicht zu sehen. Die stärkst verfärbten Stellen sind dunkelgelbbraun.

Magen ist leer.

Lunge vollkommen kollabiert, ganz auffallend hellfarbig und zwar weißgelb. Bei längerem Liegen an der Luft wird sie etwas bräunlich. Nirgends eine rein rosarote Farbe. Blut aus der Lunge ist braun. Herz blaßgrau. Die Herzohren weiß, gefüllt mit weißlichem Gerinnsel. Deutlicher Eindruck von Verfettung. Herzblut bräunlich, an der Luft sich langsam rötend. (Probe aus dem linken Ventrikel.)

Blutbefund aus dem Herzen.

Die Katze hat ziemlich kleine Blutkörperchen, die reichlich und gut erhalten beisammen sind. Es sind auch coagula vorhanden. Zwischen den roten Blutkörperchen sind helle Körnchen von nicht ganz regelmäßiger Form, die in manchen Fällen den roten Blutkörperchen anhaften, zuweilen auch in denselben zu liegen scheinen, was auch optische Täuschung sein kann. Die kleinen Körnchen sind sehr stark lichtbrechend. Es handelt sich offenbar um die sog. Heintze'schen Körperchen.

Tabellarische Zusammenstellung der vom Tier aufgenommenen Giftmengen in den Lungenresorptionsversuchen.

Der Errechnung der mit der Einatmungsluft aufgenommenen Gesamtgiftmenge in mg sowie der Giftmenge pro Stunde und kg Tier ist die Konzentration des austretenden Luftstroms zugrunde gelegt. Bei den Versuchskatzen unter 3 kg Gewicht ist ein Atemvolumen von 30 l pro Stunde bei solchen von 3 kg und darüber ein solches von 35 l/Std. angenommen.

Versuchs-Nr.	mg, insgesamt aufgenommen	mg pro h u. kg Tier	Atemvolumen
1	134,5 mg	0,4 mg/h kg	30 l
2	182,3 mg	2,45 mg/h kg	30 l
3	38,33 mg	2,83 mg/h kg	30 l
4	47,23 mg	3,53 mg/h kg	35 l
5	102,3 mg	4,2 mg/h kg	35 l
6	285,6 mg	14,0 mg/h kg	35 l

Welcher Anteil von den mit der Atmungsluft in die Lungen gelangten Mengen resorbiert und welcher wieder ausgeatmet wurde, ist nicht bekannt.

B. Hautresorptionsversuche mit p-Nitrochlorbenzol in Dampfform.

Im Laufe der bisher aufgeführten Versuche ergab sich die Frage, ob die Aufnahme des p-Nitrochlorbenzols in überwiegendem Maße durch die Lunge oder durch die unverletzte Haut vor

Zusammenstellung der Versuchsergebnisse bei Aufnahme durch die Lunge.

Versuchs-Nr.	Stunden	Gewicht der Katze	Konzentration des eintretenden Stroms	Konzentration des austretenden Stroms	Erfolg	Temperatur der U-Röhre	Ventilationsstärke	Bemerkungen
1	147½	2,26 kg	0,076 mg/l	0,0304 mg/l	Keiner	18°	164 l/Std.	
2	31	2,4 kg	0,27 mg/l	0,196 mg/l	Schläfrigkeit	19—22° (53°)	224 l/Std.	
3	4¾	2,85 kg	0,65 mg/l	0,269 mg/l	Schläfrigkeit Speicheln	40°	175 l/Std.	
4	4¼	3,15 kg	0,78 mg/l	0,289 mg/l	Schläfrigkeit	40°	159 l/Std.	Tierraum erwärmt auf 30°
5	7½	3,25 kg	0,9 mg/l	0,390 mg/l	†	40°	161 l/Std.	
6	8½	2,4 kg	5,50 mg/l	1,12 mg/l	†	75—80°	224 l/Std.	Starker Niedersehlag an Tier u. Tierraum [1])

[1]) Erklärung für die starke Differenz zwischen Konzentration des eintretenden und austretenden Luftstroms.

sich gehe. Es ergab sich daraus die Aufgabe, eine Versuchsanordnung zu wählen, bei der die Aufnahme durch die Haut gesondert untersucht werden konnte unter Vermeidung der Aufnahme durch die Lunge. Ich versuchte zunächst mit der gleichen Anordnung auszukommen und ein tracheotomiertes Tier zu verwenden, das normale Zimmerluft atmen sollte. Die angestellten Versuche scheiterten an technischen Schwierigkeiten.

Ich ging nun daran, eine Versuchsmethode zu wählen, bei der der Kopf des Versuchstieres sich außerhalb des Tierversuchsraumes befinden sollte. Zu diesem Zwecke wurde die abhebbare Glasscheibe, mittels der der Glaszylinder luftdicht abgeschlossen werden konnte, mit einer runden Öffnung versehen, durch die der Kopf und ein Teil des Halses des Tieres hindurchgezogen und mittels eines an der Peripherie der Öffnung mit Schrauben angebrachten Metallkragens mehr oder weniger fixiert werden konnte. Jedenfalls war es der Versuchskatze nicht mehr möglich, den Kopf in den Innenraum des Kastens wieder zurückzuziehen. Der Versuchsraum wurde an der durchbrochenen Stelle mit Wattebäuschen gegen die Außenluft abgedichtet. Die Glasdeckelscheibe, die sich angesichts der mitunter sehr erheblichen Abwehrbewegungen des Versuchstieres gegen die Zwangslage als nicht haltbar erwies, wurde späterhin durch eine entsprechend starke Holzscheibe aus Sperrholz ersetzt.

Um eine Absorption der Dämpfe zu begünstigen, wurden die Tiere geschoren, so daß die Haut direkt mit dem p-Nitrochlorbenzoldampf in Berührung kommen konnte.

Zur Kontrolle ließen wir eine nicht geschorene Katze, die also gegen die Aufnahme des Giftes von der Haut aus relativ geschützt schien, die Luft des Tierraums direkt einatmen.

Es sind also bei der neuen Versuchsanordnung zwei Tiere zu gleicher Zeit im Tierraum, das eine ungeschoren und bewegungsfrei (wie in den bisherigen Inhalationsversuchen), das andere geschoren und mit dem Kopf außen. Der Hals des letzteren Tieres ist in den erwähnten Metallkragen mehr oder weniger eingeschnürt. Wir unterscheiden also

1. das Innentier (Inhalationskatze) und 2. das Außentier (Hautresorptionstier).

Versuch I.

Giftgehalt der Luft:

1. Konzentration des eintretenden Stroms: 0,61 mg/l
2. Konzentration des austretenden Stroms: 0,293 mg/l.

Versuchsdauer: 10½ Stunden.

Versuchstiere:

1. Hautresorptionskatze: schwarz,
   bisher zu Versuchszwecken noch nicht verwendet,
   Gewicht: 1,9 kg; Temperatur 39,2° (normal: nach Malkmus 38,0—39,5° [Durchschn.: 39°], nach Fröhner 38—39° [Durchschn.: 39,5°]), Haarkleid bis auf Hals- und Kopfpartien geschoren.
2. Inhalationskatze: frisches Tier, gelb, Gewicht 1,5 kg; Temperatur 38,7°; ungeschoren.

Erscheinungen während des Versuchs:

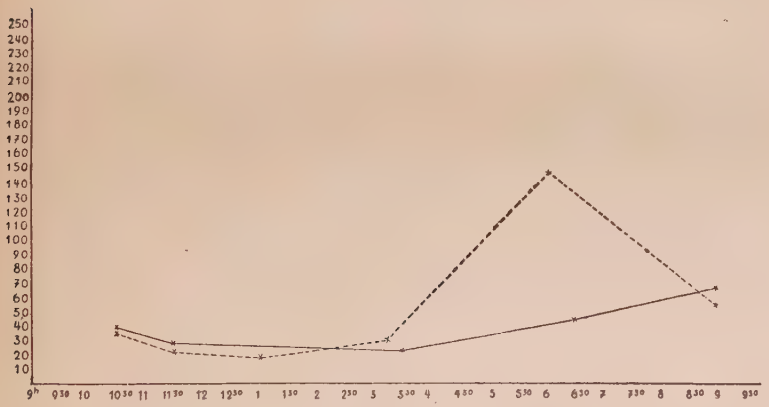
Beginn: 10.30.

Hautresorptionskatze (= Außentier): Atemfrequenz zu Beginn: 38 A. pro Min. (normal; nach Malkmus: 20—30, nach Fröhner: 20—30); nach 1 Stunde tritt Beruhigung der Atmung ein (29 A. pro Min.). In den ersten Versuchsstunden versucht es die Katze zweimal, mit aller Gewalt zu entkommen. Nach 4 stünd. Aufenthalt im Kasten tritt große Schläfrigkeit auf. 1 Stunde später verlangsamte (22) aber vertiefte Atmung, die dann gegen 6^{30}, also 8 Stunden nach Versuchsbeginn, wieder frequenter wird (46), um bis zum Schlusse des Versuchs um 9 Uhr bis 66 pro Min. anzusteigen; zugleich wird in den letzten zwei Versuchsstunden eine bläuliche Verfärbung der Zunge wahrgenommen. Temperatur um 9 Uhr abends 38,7°. 5. Nov. morgens 39,1°. 6. Nov. morgens 38,7°.

Inhalationskatze (= Innentier): Atemfrequenz zu Beginn: 37 pro Min. Nach 1 Stunde ebenfalls Beruhigung der Atmung (24). Katze leckt sich ziemlich stark, sieht sich des öfteren um, schnüffelt an der oberen Wandung des Glaszylinders herum, und zwar hauptsächlich an der Eintrittsöffnung der zuströmenden Giftluft. Nach $^3/_4$ Stunden wird Katze ruhiger. Um 2 Uhr tritt geringgradiger Niederschlag der Substanz an den Wandungen des Tierraumes und an gelber Katze auf. Nach unwesentlichen Frequenzschwankungen der Atmung läßt sich 2 Stunden später er-

schwertes, angestrengtes, jedoch nicht häufigeres Atmen feststellen. Um 6 Uhr, also 7 Stunden nach Versuchsbeginn, wird der Katze der Aufenthalt im Glaskasten plötzlich recht ungemütlich, was in Unruhe und angstvollem Blick zum Ausdruck kommt. Es tritt Erbrechen auf, daraufhin Speicheln. Zunge wird livid verfärbt. Atmung steigt auf 150 A°pro Min. Starkes Speicheln bei starrer Kopfhaltung unter weitem Öffnen des Maules. Pupille mäßig weit. Nach 1½—2 Stunden tritt wieder Beruhigung ein, Vergiftungserscheinungen lassen nach, auch Speichelsekretion sistiert. Kurz vor Abbrechen des Versuchs um 9 Uhr Atemfrequenz 56.

Temperatur 35,8° (!), am nächsten Morgen 36,0° (!), am übernächsten Tag morgens 37,1°. Das Tier wird am Tag nach dem Versuch munter, Appetit war auch vorhanden; auch weiterhin blieb es gesund und zeigte keinerlei Erscheinungen.



Hautresorptionsversuch I.

Ausgezogene Linie: Aussentier Punktierlinie: Innentier.

Um eine gegenseitige Belästigung der Tiere zu vermeiden, werden die Tiere in den weiteren Versuchen durch eine horizontale Scheidewand getrennt, „Etagenapparat".

Versuch II.

Konzentration des Luftstroms:
einströmende Luft; 0,77 mg/l,
austretende Luft: 0,308 mg/l.

Versuchsdauer: 7 Stunden.
Versuchstiere: Beide noch nicht zum Versuch verwendet.

1. Außentier: Gewicht 2,6 kg, geschoren bis auf Kopf und Hals und untere Teile der Extremitäten. Temperatur $38{,}6^0$.

2. Innentier: Gewicht 3,14 kg. Temperatur $38{,}2^0$. Mit Watte und Mullbinden an Brust und Bauch eingebunden, um die Resorption von der Haut aus möglichst vollkommen auszuschalten.

Symptome während des Versuchs:

1. Außentier: Atmung zu Beginn: 30. 1½ Stunden später wehrt sich die Katze energisch gegen die Zwangslage, wiederholt stürmt sie gegen die vordere Wandung des Glaszylinders. Gegen 2 Uhr tritt Schläfrigkeit ein, zugleich wird ein leichtes Zittern der Muskulatur der Beckengliedmaßen wahrgenommen. Atemfrequenz unverändert, wenigstens der Quantität nach, sonst um ein wenig verstärkt.

Temperatur nach Versuchsende: $38{,}1^0$.

2. Innentier: Atmung zu Beginn: 56 pro Min. Nach 1 Std. 72. Nach 2 Stunden stellt sich Schläfrigkeit ein. Nach einer weiteren halben Stunde tritt Speicheln mit hochgradiger Beißwut ein, zugleich steigt die Atemzahl auf 190 pro Min. Die Katze beißt sich an der im Tierraum zwecks Erwärmung desselben angebrachten Glühbirne fest, zugleich starke Salivation.

12^{20} (3 Stunden Versuchsdauer) Katze liegt bewegungslos am Boden, mangelhafte Pupillenreaktion, wiederholtes Niesen. Atmung 160.

12^{40} Wiederholte starke, bis zur Raserei sich steigende Unruhe und Beißen gegen die Metallfadenlampe.

2^{00} Atmung 200.

2^{30} 112 oberflächliche Atemzüge. Pupillenreaktion wieder gut vorhanden.

3^{30} Wiederholte große Unruhe.

3^{40} Katze liegt bewegungslos da. 120 A pro Min.

3^{50} Atmung geht zurück auf 90—100.

Temperatur der Katze nach Beendigung des Versuchs um 4^{25} $38{,}3^0$. Appetit auf gereichte Milch ist bei dieser Katze, wie auch bei der Außenkatze leidlich vorhanden.

Versuch III.

Konzentration des eintretenden Stroms: 0,864 mg/l
Konzentration des austretenden Stroms: 0,344 mg/l.
Versuchsdauer: 12½ Stunden.
Beginn des Versuchs: 10^{45}.
Temperatur im Tierraum: 28—30°.
Ventilationsstärke: 176 l/Std.
Versuchstiere: Die beiden Katzen vom Versuch am 12. Novbr., mit dem Unterschied, daß diesmal das Innentier nicht bandagiert wurde.
Symptome während der Dauer des Versuchs:

1. beim Außentier:

10^{45} 32 A pro Min. Geringgradig livid verfärbte Zunge.
12^{25} 32 A.
1^{35} 28 A.
2^{55} Heftiges Wehren gegen die Zwangslage, wiederholtes klägliches Miauen.
3^{00} 30 A. Wehren gegen die Lage, Miauen dauert an.
3^{40} 39 A.
5^{35} 48 A.
6^{25} Unruhe, Abwehrbewegungen. Auftreten von geringgradiger Salivation. Katze hängt die Zunge zum Maul heraus. 25 tiefe Atemzüge. Tier liegt auf der rechten Seite. Die Haut des Tieres liegt der Kastenwandung an (kommt also in direkte Berührung mit dem Gift).
7^{40} Seröser Nasenausfluß, zugleich geringgradig Speicheln. Starke Erweiterung der Pupille. 20 angestrengte, tiefe Atemzüge.
7^{55} Über den ganzen Körper sich ausbreitende Zuckungen. Stierer Blick.
8^{20} Abwechselnd Pupillenerweiterung und Verengerung und zwar erweitert sich beim Abklingen jeder Zuckung deutlich die Pupille. A. 26.
9^{30} A. 20.
9^{40} A. 17. Heftige Zuckungen am ganzen Leib.
10^{12} Anziehen der hinteren Extremität, Strecken der Vorderbeine, Zuckungen der Kopfmuskeln. A. 24.

10^{15} Weiterer, aber nicht so heftiger, über den ganzen Körper ausgebreiteter klonischer Krampfanfall.
10^{17} ½ Min. langer Anfall mit größerer Vehemenz.
10^{21} Leichter Zuckungsanfall, sich nur auf die Kopfmuskulatur erstreckend.
.10^{25} Weitere klonische Krämpfe, auf den ganzen Körper sich erstreckend.
10^{33} A. 48 pro Min.
10^{40} 1 Minute langer Krampfanfall von ziemlicher Heftigkeit. Minutenlange Zwangsbewegungen der Vordergliedmaßen. (Schwimmbewegungen).
Enge Pupillen.
10^{44} Mittelgradiger Krampfanfall ca. ½ Min. A. 30.
10^{58} Mittelgradiger Anfall, am Kopf beginnend, anschließend daran Zwangsbewegungen der Vorderbeine.
11^{06} wird Versuch abgebrochen, der Tod der Innenkatze eingetreten.

2. beim Innentier:

10^{45} A. 66.
12^{25} A. 100.
1^{35} A. 40.
2^{20} Sehr starke Schläfrigkeit, Schreckhaftigkeit, reagiert teilweise nicht oder ganz wenig auf Schallreize.
3^{00} A. 36.
3^{25} Andauerndes Schlafen.
3^{40} A. 33.
5^{10} A. 60.
5^{15} A. 200. Beißwut, starke Unruhe, Speicheln, keine Reaktion auf Schallreize mehr. 240 A. Trübe Augen, blaue Zunge, ängstliches Miauen.
7^{10} A. 240.
7^{40} Pupillenreaktion kaum vorhanden. Pupillen ad maximum erweitert. A. 220.
7^{55} Zuckungen am ganzen Körper.
8^{20} A. 250.
9^{00} A. 170.
9^{40} Heftige Konvulsionen. Die Katze wird im Kasten krampfhaft umhergeworfen.

10^{12} A. 200.

10^{24} Krampfanfall.

10^{29} Starker Krampfanfall an den Vorderextremitäten beginnend. Ängstlicher Gesichtsausdruck. Maul weit geöffnet.

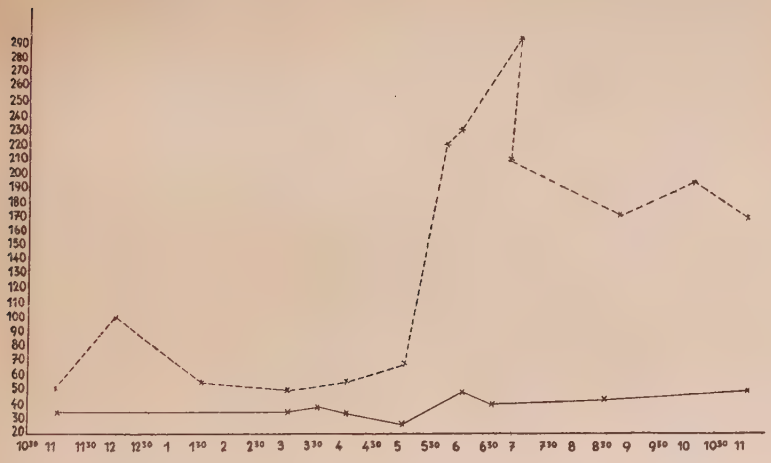
10^{31}—10^{32} Kurz aufeinanderfolgende Anfälle.

10^{33} A. 146.

10^{48} Heftiger, kurzandauernder Krampfanfall.

10^{51} 4 kurz aufeinanderfolgende Krampfanfälle.

10^{53} Ein sehr starker Anfall, Katze legt sich krümmend auf den Rücken.



Hautresorptionsversuch III,

Punktierlinie: Innentier. Ausgezogene Linie: Aussentier.

11^{00} Ruhelage der Katze, nur unterbrochen durch kurze, starke Zuckungen.

11^{03} Kurzer Anfall, Katze legt sich auf die Seite.

11^{04} Anfall mit weniger Kraftaufwand.

11^{06} Feinschlägiges Zittern. Keine Atmung. Tod der Katze.

Sektionsergebnis des Innentieres.

Harnblase mäßig gefüllt mit dunkelgelbem bis bräunlich gefärbtem Harn. Niere dunkel, fast von kugeliger Form, macht den Eindruck, wie wenn eine Schwellung des Organs vorläge. Nieren-

kapsel leicht abziehbar. Mark- und Rindenschicht sehr deutlich zu erkennen.

Leber sehr groß, ziemlich hellfarben. Gallenblase gut gefüllt. Herzkammern schwach gefüllt. Muskulatur von heller Farbe, schlaff. Übrige Organe makroskopisch anscheinend normal.

Im Fett, das, verhältnismäßig reichlich vorhanden, der Wasserdampfdestillation unterworfen wurde, gelang es durch Ätherauszug des Destillates p-Nitrochlorbenzol nachzuweisen. Von einer quanitativen Bestimmung der Substanz wurde abgesehen, in früheren Versuchen sollen 50% des aufgenommenen Giftes im Fett nachweisbar gewesen sein[1]).

Im Rückstand wurde Nitrophenol qualitativ nachgewiesen.

Sektionsbefund bei der Außenkatze,

die einige Stunden nach der Innenkatze gestorben war.

Vermehrter Blutgehalt der Lunge, rechter Lungenflügel zeigt an den hinteren Partien Atelektase.

Blutuntersuchung: Blutkörperchen zeigen keine besonderen Veränderungen; vereinzelt Stechapfelformen, Leukocyten sehr wenig.

Übrige Organe mikroskopisch normal.

Da in dem letzten Versuch die Beobachtung gemacht wurde, daß das Außentier mit der geschorenen Haut in ziemlicher Ausdehnung mit der an dem Boden und den Seiten des Glaszylinders sublimierten giftigen Substanz in direkte Berührung kam, wurde dies in den folgenden Versuchen dadurch verhindert, daß die Glaswandungen der für das Außentier bestimmten unteren Hälfte des Tierraums innen mit einem Drahtgitter und Holzleistchen ausgekleidet wurden.

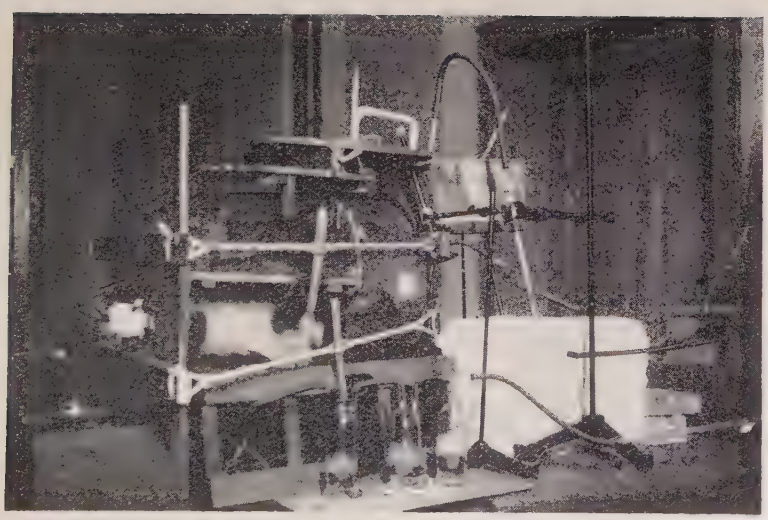
Versuch IV.

Konzentration der einströmenden Luft: 0,84 mg/l
Konzentration der ausströmenden Luft: 0,252 mg/l.
Versuchsdauer: 9½ Stunden.
Beginn des Versuchs: 9^{30}.
Temperatur im Tierraum; 30—32°.

---

[1]) Dr. Müller, Inaug.-Dissert. Würzburg 1906 pag. 23.

Zu Hautresorptionsversuch I cf. Methodik pag. 11

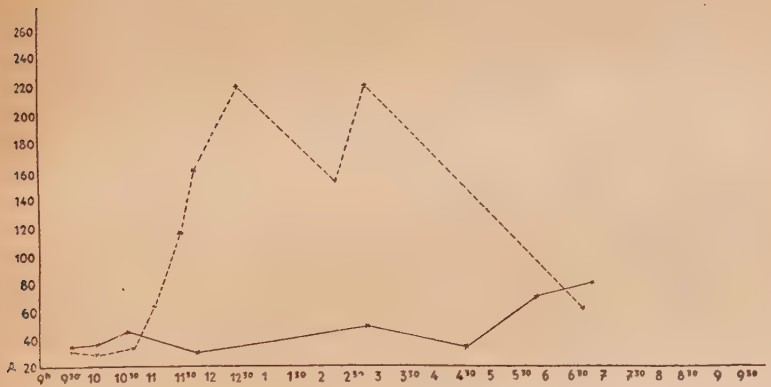


Zu Hautresorptionsversuch III.

Ventilationsstärke: 228 l/Std.
Versuchstiere:
a) Innenkatze:
Gewicht: 3,36 kg, Temperatur 37,8°.
b) Außenkatze:
Gewicht: 3,8 kg, Temperatur 38,3°.
Erscheinungen während des Versuchs:
a) Innenkatze:

9^{40} A. 32 pro Min.

10^{05} A. 28 tief. Tier schläft; reagiert jedoch auf Schallreize (Stossen eines Stiftes gegen die Wandung des Tierraums) sieht auf, zuckt aber nicht zusammen!



Hautresorptionsversuch IV.
Ausgezogene Linie: Aussentier. Punktierlinie: Innentier.

10^{40} A. 34 tief.

11^{00} Speicheln bei weitem, länger andauerndem Öffnen des Maules; die untere Seite der Zunge scheint livid verfärbt zu sein. Geringgradige Schreckhaftigkeit ist bereits bei Einwirkung eines Schallreizes bemerkbar. Pupille sehr eng. A. 62.

11^{30} A. 114. Katze leckt sich heftig an den Pfoten.

11^{45} A. 160.

12^{35} A. 220. Nickhaut sehr weit über die cornea vorgewölbt.

1^{55} Pupille sehr weit.

2^{15} A. 144. Speicheln, anscheinend sehr schwach, denn Katze hat den Kopf stets auf dem Boden liegen.

2^{30} A. 216.

4^{35} Pupillenreaktion träge, Pupille weit.

4^{50} Katze setzt tiefdunkelbraunen, fest-weichen Kot ab.

5^{40} Sehr starkes Speicheln. Speichel hängt in langen Strähnen zum Maul heraus. Pupillenreaktion ist noch vorhanden. Hohe Atemfrequenz, über 200.

5^{45} Große Unruhe. Katze wirft sich 3—4 mal im Kasten wild herum, sucht zu entkommen. Kolossale Schreckhaftigkeit.

5^{50} Erstmaliges Auftreten von kurzen Zuckungen der Vordergliedmaßen.

6^{30} Katze liegt apathisch da, vollkommen ermattet, ohne jegliche Pupillenreaktion. Pupille mittelstark erweitert. Atmung wird seltener. 60 A.; dazwischen eine sehr intensive Inspiration. Tier liegt mit weit geöffnetem Maul da.

6^{40} Einige kurze intensive Atemzüge.

6^{45} exitus letalis.

b) Außenkatze:

9^{40} A. 34.

9^{50} Katze miaut, beruhigt sich aber, wenn man sie streichelt. Bei Annäherung einer fremden Person wird Katze unruhig, glaubt jedenfalls Hilfe und Befreiung erhoffen zu können.

10^{05} A. 38. Tier schläft.

10^{20} Katze sucht aus ihrer Zwangslage zu entkommen.

10^{40} A. 46.

11^{45} Katze setzt Urin ab, der aufgefangen wird. 30 A.

2^{45} Zweimal kurz hintereinander unruhig. 48 A.

3^{20}—4^{50} A. 30—40.

5^{40} Große Unruhe. Bläuliche Zunge. A. 54.

6^{30} 80 oberflächliche Atemzüge.

6^{50} A. 80.

Katze wird nach erfolgtem Tod des Innentieres aus dem Versuchskasten herausgenommen. Auf den Zimmerboden gebracht, läuft das Tier ohne besondere Störungen in seinem Befinden im Versuchszimmer umher. Kurz nachher auf einen Tisch gestellt, wo das Tier, um es vor Erkältung zu schützen, bandagiert werden sollte, wurde die Katze plötzlich sehr apathisch, macht den Ein-

druck eines vollständig entkräfteten Tieres. Die Atemfrequenz wird plötzlich sehr frequent, sehr obesflächlich. Nach ca. $^1/_2$ Stunde erfolgt der Tod unter immer seltener werdenden Atemzügen.

Sektionsbefund des Außentieres.

Aus der Brusthöhle ausgeschöpftes Blut scheint wässerig, zeigt unterm Mikroskop exquisite Geldrollenbildung, die dazwischen liegenden einzelnen Blutkörperchen sind normal, einige polygomal, aber nicht stechapfelförmig. Auch in der sofort untersuchten Blutprobe in NaCl-Lösung vier- und dreieckige Blutkörperchen.

Nierenkapsel leicht abziehbar. Rinde braun; innerste Schicht dunkelbraun, Mark hellbraun.

Magen maximal gebläht. Blase kontrahiert.

In dem Blaseninhalt Spermatozoen.

Sektionsbefund des Innentieres.

Die Leber ist ziemlich groß, etwas dunkelbraun gefärbt. Nieren mäßig hyperämisch. Herz groß, wenig blutreich. Blut nur zum Teil geronnen, etwas braunrot. In der Harnblase etwas dunkler Urin mit reichlich Bodensatz.

Destillation der Tierorgane und p-Nitrochlorbenzolnachweis in denselben.

Der letzte Versuch, bei dem das ziemlich reichlich vorhandene Fett des Innentieres einer weiteren Bearbeitung und Untersuchung unterworfen wurde, zeigte, daß durch Destillation der Organe und Ätherauszug der Destillate mit darauffolgendem Verjagen des Äthers wenigstens qualitativ das Vorhandensein von p-Nitrochlorbenzol erwiesen werden kann.

Leider scheiterten meine Versuche, in den gestorbenen Tieren quantitative Bestimmungen zu machen. Ich habe zwar mit großem Fleiß teils ganze Tiere, teils Tierorgane im Wasserdampfstrom viele, viele Stunden lang destilliert, die Destillate mit Äther ausgeschüttelt und in vielen Fällen kleine Mengen eines manchmal gut kristallisierten Körpers erhalten. Ein Nachweis, ob im Körper Nitrochlorbenzol war, gelang mir nicht zu führen. Versuche zur

quantitativen Schätzung nach der Menge des Kristallrückstandes eines aliquoten, im Uhrglas verdunstenden Teiles waren umsonst, denn in manchmal verblüffender Geschwindigkeit verschwanden die schönsten Kriställchen. Dieser Teil der Frage muß vollkommenerer Methodik überlassen bleiben. Im folgenden habe ich nur die Befunde erwähnt, in denen unzweifelhafte flüchtige Kristalle erhalten wurden.

Versuch V.

Konzentration der eintretenden Luft: 0,75 mg/l
Konzentration der austretenden Luft: 0,525 mg/l.
Versuchsdauer: 9 bezw. 10½ Stunden.
Beginn des Versuchs: 9^{05}.
Temperatur im Tierraum: 30—35°.
Ventilationsstärke: 280 l/Std.
Versuchstiere:

a) Innenkatze: Gewicht 3,85 kg, Temp. 38,0°, A. 30, vorher noch zu keinem anderen Versuch verwendet.

b) Außenkatze: Gewicht 3,35 kg, Temp. 38,6°, A. 38.

Diese Katze war bereits 2 Tage vorher zu einem blinden Versuch verwendet worden, um zu sehen, ob die Zwangslage bei der in Frage kommenden Versuchsmethode irgendwie bei der Katze Störungen verursachen könnte. Die bei vorliegender Versuchsanordnung notwendige mehr oder weniger starke Einengung des Halses durch den Metallkragen überstand die Katze 8½ Stunden lang (die voraussichtlich nötig werdende Versuchsdauer) sehr gut. Halsgefäße des Tieres wurden in keiner Weise komprimiert. Ohne jegliche Störungen im Befinden, auch am anderen Morgen, wurde Versuchstier auch noch der Prozedur des Scherens unterzogen. Dabei mußte es teilweise ziemlich gewaltsam gehalten werden. Nachdem das Tier geschoren war, kam es sofort in einen ziemlich engen Holzkasten, der ausgepolstert war mit wollenen Decken und so eine Erkältungsmöglichkeit, zumal der Kasten die Nacht über in unmittelbare Nähe der Heizung zur Aufstellung gelangte, mit ziemlicher Sicherheit ausschaltete. Der Appetit, den das Tier einige Stunden und auch am Tage nach dem Scheren sowohl wie nach dem blinden Versuch an den Tag legte, war ein

ganz auffallend guter, also eine Ermüdung oder sonstige Schädigung ausgeschlossen.

Symptome während des Versuchs:

a) Innentier:

10^{05} Tier ist sehr ruhig, schläft. A. 38. 11 Uhr A. 40.

11^{40} Speicheln. A. 112.

11^{50} Weites Aufsperren des Maules. Zungenfarbe ist noch normal. Schreckhaftigkeit ganz geringgradig.

12^{00} Starkes Vorwölben der Nickhaut. Katze schnappt nach Luft unter weitem Öffnen des Maules und schneller Vor- und Rückwärtsbewegung der Zunge, die löffelförmig gerollt ist.

12^{15} A. 180. Speichel hängt zum Maul heraus.

12^{50} Hohe Atemfrequenz. Ständige Salivation. Seröser Nasenausfluß. Zunge höher gerötet, jedoch nicht livid.

1^{00} Mäßig weite Pupille. Nickhaut tritt weit über die cornea hervor.

1^{50} Atem schnell, oberflächlich.

3^{30} Es fällt auf, daß nach 10—20 flüchtigen Atemzügen ein etwas tieferer kommt, darauf erfolgt dann ein kurzer Schrei der Katze.

4^{30} A. 250. Überaus starkes Speicheln. Pupille sehr weit. Reaktion träge. Tier liegt, regt sich kaum noch.

5^{00} A. 250. Pupille sehr weit. Lebhafte Unruhe. Krampfhafte Abwehrbewegungen.

5^{20} Krampfhafte Atemzüge zwischen 20—25 normalen. Einsetzen von Krämpfen: hauptsächlich traten in Erscheinung Krämpfe der Beckenmuskulatur. Katze nimmt ganz abnormale Stellungen ein. Schiebt den Kopf unter die Vorderbrust, zieht den Rücken hoch. A. 180. Pupille ad maximum erweitert. Reflex nicht mehr vorhanden.

5^{40} Über den ganzen Körper ausgebreitete Krämpfe, die an den Hintergliedmaßen beginnen.

5^{45} Katze liegt apathisch da, vollkommen ermattet, ohne jegliche Pupillenreaktion. Atmung seltener, ca. 60, zwischen hinein eine sehr intensive Inspiration. Tier liegt mit geöffnetem Maul da. Seltene intensive Atemzüge.

5^{55} exitus letalis.

b) Außenkatze:

10^{05} A. 30. Katze wehrt sich unter Miauen kurz gegen die Zwangslage.

11^{40} A. 34. Katze ist an einer Stelle des Rückens mit einer kleinen Menge Speichel vom Innentier benetzt. Kräftiges Wehren gegen die Zwangslage.

12^{55}—1^{50}. Abwehrbewegungen zeitweise. Pupillar- und Cornealreflexe vorhanden. Zungenfarbe noch nicht verändert. Blutstauungserscheinungen sind bislang noch nicht hervorgetreten.

2^{40} Katze setzt Harn ab.

Untersuchung.

Der Harn riecht stark nach p-Nitrochlorbenzol. Das dürfte aber davon zu erklären sein, daß der Harn mit der Glaswand in Berührung gekommen ist und an derselben sublimiertes p-Nitrochlorbenzol aufgenommen hat. Der Harn enthält jedenfalls die Substanz. Der Harn war neutral. Durch Natronlaugezusatz wird Harn nicht deutlich gelb, durch Säurezusatz, wie es scheint, deutlich blaß. Wird wieder Natronlauge zugegeben, wird er wieder gelb. Reaktion ist aber nicht auffallend.

Der stark angesäuerte Harn wird dann mit Äther ausgezogen (Kochsalzzusatz).

Äther wird dann abgegossen, mit Zusatz von Kalilauge muß Äther entfärbt werden und die Kalilauge gelb, sonst ist kein Nitrophenol vorhanden.

Der Ätherauszug im vorliegenden Fall ist deutlich blaßgelb gefärbt. Auf Zusatz von KOH hin bleibt der Äther gefärbt, es tritt keine Geldfärbung der untenstehenden KOH auf. Es ist also kein Nitrophenol nachweisbar.

Der Rückstand in der Petrischale (verdampfter Ätherauszug) deutet auf Paranitrochlorbenzol.

4^{30} A. 26.

5^{55} Befinden unverändert bis

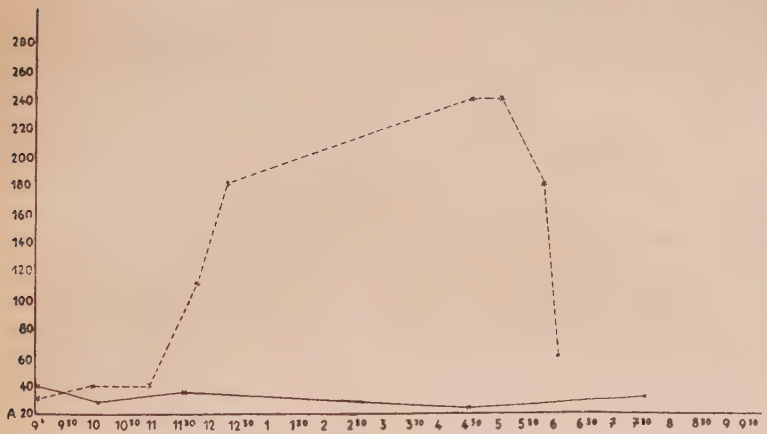
7^{40}, wo Katze herausgenommen wird. Befinden gut. Körper gleichmäßig temperiert. Gereichte Milch säuft Katze gierig. Temperatur 37,4°. Katze wird für die Nacht, wie am Vorabend,

gut in Decken eingehüllt, neben der Heizung verwahrt. Erkältungsmöglichkeit besteht kaum.

Tier bleibt die folgenden Tage gesund. Temperatur, Appetit etc. normal. Temp. 37,5°. 15. I.

Sektionsbefund des Innentieres.

Blase enthält ca. 5 ccm dunkelschmutziggelben Urin. Herzblut flüssig, dunkelbraunrot, Herzwandung schlaff. Leber sehr groß, Farbe normal, Lunge graubraun, leicht ödematös. Nieren auf der Schnittfläche ziemlich dunkel. Sonst makroskopisch nichts Pathologisches.



Hautresorptionsversuch V.
Feine Linie: Aussenkatze. Punktierlinie: Innenkatze.

Destillation der Organe des Innentieres.

Wie im letzten Versuch wurden auch hier unter Anwendung der nämlichen Methode die aufgenommene Substanzmenge in den einzelnen Organen zu bestimmen versucht. Am stärksten war die Substanz diesmal wieder im Rest (ca. 40% der Gesamtmenge) vertreten, darauf folgte Herz und Lunge mit 15%, Haut und Magendarm mit je 10%, Fett und Leberniere mit je 6%; wenig zu finden war in Gehirn und Blut.

Ich kann nicht behaupten, daß diese von mir gewonnenen Resultate Anspruch auf Genauigkeit haben. Die bei dem Vergleich

Zusammenstellung der Versuchsergebnisse bei Aufnahme durch die Haut.

Nr. des Versuchs	Dauer des Versuchs	Gewicht der a) Innenkatze b) Aussenkatze	Konzentration des eintretenden Stroms	Konzentration des austretenden Stroms	Erfolg	Temperatur des Tierraumes	Temperatur der Substanz	Ventilationsstärke	Bemerkungen
1	10 1/2 Std.	a) 1,5 kg b) 1,9 kg	0,61 mg/l	0,293 mg/l	bei a) Speicheln Erbrechen Atemfrequenz b) Schlätrigkeit	25°	55—65°	156 l/Std.	
2	7 Std.	a) 3,14 kg b) 2,6 kg	0,77 mg/l	0,308 mg/l	bei a) Speicheln Beisswut b) Schläfrigkeit	25—35°	50—65°	200 l/Std.	
3	12 1/2 Std.	a) 3,14 kg b) 2.6 kg	0,864 mg/l	0,344 mg/l	bei a) Tod b) Tod	28—30°	70°	176 l/Std.	
4	9 1/2 Std.	a) 3,35 kg b) 3,8 kg	0,84 mg/l	0,252 mg/l	bei a) Tod b) Tod	30—32°	65—70°	228 l/Std.	
5	a) 9 h b) 10 1/2 h	a) 3,85 kg b) 3,35 kg	0,75 mg/l	0,525 mg/l	bei a) Tod b) Leben	30—35°	50—70°	280 l/Std.	

der gefundenen Giftmengen mit den Kontrollproben gemachten Erfahrungen lehren, daß diese Methode keineswegs geeignet ist, die Gewichtsmengen einwandfrei genau festzustellen. Ein Hauptgrund dafür liegt in der zu großen Flüchtigkeit der Substanz. Im Institut geht man daran, eine neue Methode auszuprobieren, die eine genauere, gewichtsmäßige Feststellung der p-Nitrochlorbenzolmengen ermöglichen kann.

Tabellarische Zusammenstellung der in den Hautresorptionsversuchen vom Innentier (Kontrolltier) aufgenommenen Gesamtgiftmenge.

Angenommen wurde bei Versuch I ein Atemvolumen des Versuchstieres von 30 l/Std., in den übrigen Versuchen 35 l/Std. pro Versuchskatze At. Volumen. Zugrundegelegt ist, wie bei den vorausgegangen Versuchen, die Konzentration des austretenden Luftstroms.

Versuchs-Nr.	Gesamtmenge mit der Atemluft aufgenommen	mg Gift pro h u. kg	Atemvolumen
1	92,2 mg	5,86 mg/h kg	30 l
2	75,38 mg	3,43 mg/h kg	35 l
3	150,5 mg	3,84 mg/h kg	35 l
4	81,58 mg	2,9 mg/h kg	35 l
5	165,4 mg	4,77 mg/h kg	35 l

Zusammenfassung.

Die tödliche Nitrochlorbenzoldosis pro kg Katze auf dem Atmungswege berechnet sich nach meinen Versuchen auf etwa 30 bis 100 mg. Die Zahlen stimmen befriedigend mit denjenigen, die K. B. Lehmann mit Kuhls und Müller für den Hautweg ermittelt haben, auf dem die Dosis naturgemäß etwas größer sein muß. Ein Giftstrom in Konzentrationen von unter 0,1 mg/l hat so gut wie keine Wirkung. Konzentrationen von 0,1—0,25 mg/l erregen schon Schläfrigkeit und teilweise Speichelfluß. Höhere Dosen von über 0,3 mg/l können schon nach 8—10 Stunden lebensgefährlich wirken, dabei dürfte aber, wie die Hauptresorptionsversuche ergaben, die Aufnahme des Giftes in der Hauptsache von

der Lunge aus erfolgt sein und die Aufnahme von Nitrochlorbenzoldampf durch die Haut keine oder eine sehr nebensächliche Rolle spielen. In einzelnen Versuchen blieb etwaige Aufnahme durch die Haut trotz einer Konzentration von 0,525 mg pro Liter im Abflußstrom zu wirkungslos, daß man die kleinen Störungen ungezwungen auf die Beschwerden durch die erzwungene Stellung beziehen darf.

Über den Mechanismus der Wirkung kann man sich beim Paranitrochlorbenzol wie bei so vielen lipoidlöslichen Substanzen zur Zeit nur mit Vorbehalt aussprechen.

Sicher sind folgende Wirkungen:

1. Blutwirkung. Es entstehen Heintze'sche Körperchen; die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt ein wenig ab.

Methämglobinbildung wurde im blutig gefärbten Harn spektroskopisch festgestellt. Das Blut selbst sah in einzelnen Versuchen braunrot aus, Methämoglobin war aber nicht nachweisbar. Das Serum des Blutes war hellgelb, so daß Hämolyse ausgeschlossen werden konnte.

Poikilocytose und basophile Granula waren nicht festzustellen.

Das weiße Blutbild wurde nicht untersucht.

2. Zentrale Wirkung. Die zuerst beschleunigte, dann verlangsamte Atmung würde früher als Folge von Reizung und Lähmung des Atemzentrums bezeichnet worden sein; ich muß dahingestellt sein lassen, welches der genaue Mechanismus der veränderten Atmung war.

Die klinische Beobachtung ergab klonische und tonische Krämpfe, auch physische Reizbarkeit wurde beobachtet.

Anatomische Hirnuntersuchungen wurden nicht vorgenommen.

3. Leberwirkung. Die zentralen Partien der Läppchen und die Kupffer'schen Sternzellen waren kleintropfig verfettet.

4. Milzwirkung. Die Reticulo-Endothelialzellen waren verfettet. Diese beiden letzten Wirkungen deuten auf degenerative Vorgänge.

Versuche, durch Destillation der Organe im Wasserdampfstrom quantitativ bestimmbare Mengen des Giftes wiederzufinden, scheiterten an technischen Schwierigkeiten.

Ob die beobachteten Vergiftungserscheinungen tatsächlich auf Paranitrochlorbenzol zu beziehen sind und ob sie nicht Wirkung eines oder mehrerer Umwandlungsprodukte des Paranitrochlorbenzols im Organismus sind, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Zum Schlusse meiner Arbeit gestatte ich mir, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Lehmann für die gütige Überweisung der Arbeit sowie für die liebenswürdige Anleitung und Unterstützung und Herrn Privatdozent Dr. Ludwig Schmidt für seine freundlichst gewährten Hilfeleistungen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturangaben.

Beilstein, Handbuch ddr organischen Chemie, IV. Auflage 5. Bd.

Kuhls, Quantitative Versuche über Giftaufnahme durch die Haut. Inaug.-Dissert. Würzburg 1905.

Crämer, Beiträge zur Pathogenese und Therapie der Anilin- und Toluidinintoxikation. Inaug.-Dissert. Würzburg 1903.

Müller, Neue Untersuchungen über die quantitative Aufnahme organischer Nitrokörper durch die Haut. Inaug.-Dissert. Würzburg 1906.

Sturm, Zur Giftigkeit des Tropföls in Dampf- und Sprayform. Inaug.-Dissert. Würzburg 1908.

Dambleff, Beiträge zur Kenntnis der giftigen Wirkung nitrierter Benzole und Toluole insbesondere von der Haut aus. Inaug.-Dissert. Würzburg 1908.

Zieger, Studien über die Wirkung von Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Nitrotoluol, Dinitrotoluol, von Lunge und Häut aus. Inaug.-Dissert. Würzburg 1903.

Dressler, Beiträge zur Diftigkeit der Nitrochlorbenzole bei akuter und chronischer Einwirkung kleiner Dosen. Inaug.-Dissert. Würzburg 1910.

Chilian, Über die Beeinflussung der Vergiftungen mit Nitrobenzol, Dinitrobenzol, p-Nitrochlorbenzol u. Dinitrochlorbenzol durch Alkohol. Inaug.-Diss. Würzburg 1902.

Kochheim, Über Nitrochlorbenzolvergiftung vom Magen aus und ihre Beeinflussung durch Alkohol. Inaug.-Dissert. Würzburg 1905.

Eppinghausen, Zur Erträglichkeit der Dämpfe von Tetrachlorkohlenstoff und der Salzsäure für Tier und Mensch. Inaug.-Dissert. Würzburg 1924.

Lebenslauf.

Am 27. Februar 1893 zu Nedensdorf B.-A. Staffelstein (Obfr.) als Sohn des verstorbenen Landwirts Jakob Leicht geboren, besuchte ich, Josef Leicht, vom 1. Mai 1899 ab die Volksschule meines Heimatsortes, sowie die Stadtvolksschule zu Kulmbach bis zu meinem Eintritt in die dortige 3-klassige Lateinschule. Vom Herbst 1905 ab bezog ich zur Fortsetzung und Vollendung des 9-jährigen Gymnasialstudiums das neue Gymnasium zu Bamberg, wo ich Juli 1911 das Reifezeugnis erhielt. Im W./S. 11/12 wurde ich an der Universität Würzburg immatrikuliert. Nach 2-semestrigem Studium der Philosophie oblag ich vom W./S. 1912/13 bis Kriegsbeginn dem tierärztlichen Studium zu München, wo ich im Frühjahr 1914 an der damaligen Tierärztlichen Hochschule die tierärztliche Vorprüfung bestand. Bei Kriegsausbruch trat ich als Kriegsfreiwilliger in den Heeresdienst. Nach $^3/_4$-jährigem Truppendienst bei der Artillerie zum Veterinärdienst abkommandiert, stand ich dann als Feldunterveterinär und später als Feldhilfsveterinär ein Jahr in Frankreich und zwei Jahre in Russland im Feld. Nach Kriegsende zog ich wieder zur Beendigung meiner tierärztlichen Studien nach München, wo ich nach Erledigung des Kriegsnotsemesters und des S./S. 1919 im November desselben Jahres die Approbation als Tierarzt erlangte. Familiäre Verhältnisse, wie Tod meiner Eltern u. a. veranlassten mich zur Bewirtschaftung eines mir 1920 durch Verehelichung zugefallenen landwirtschaftlichen Besitzes zu Burggrumbach B.-A. Würzburg, wo ich auch seitdem tierärztliche Praxis ausübe.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Geh. Rat. Prof. Dr. Lehmann verfasst.